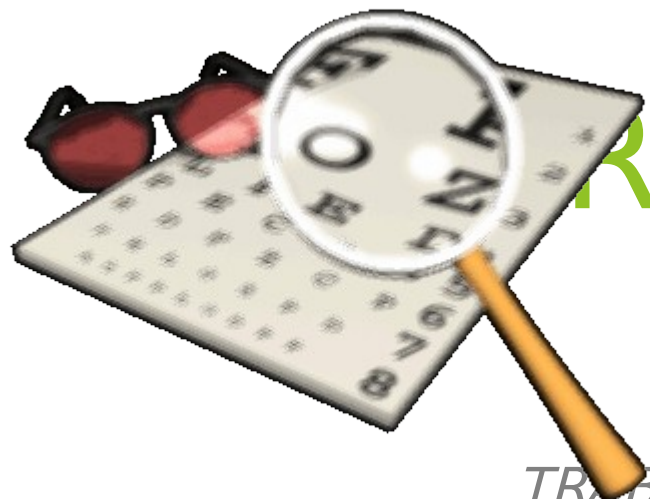
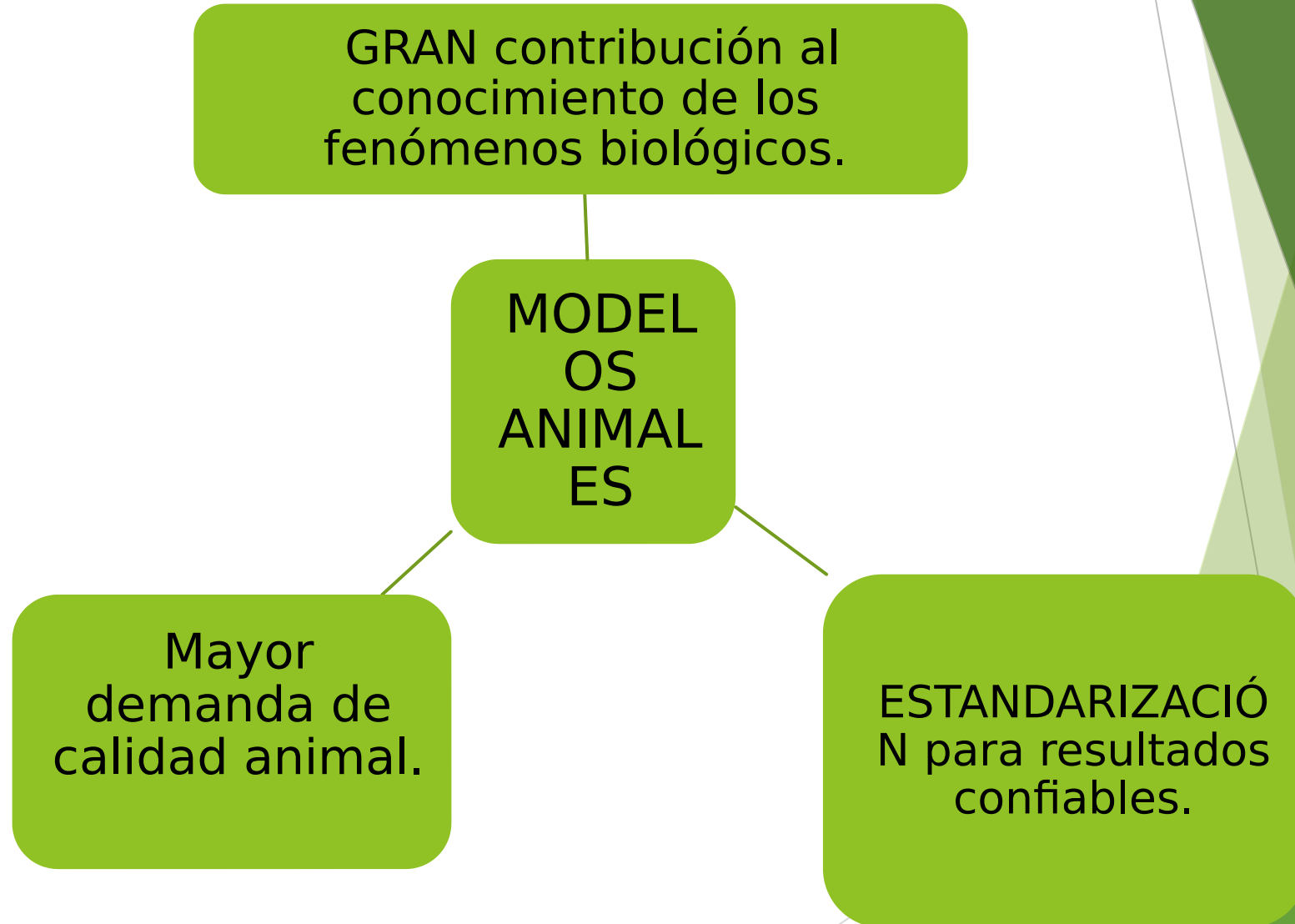


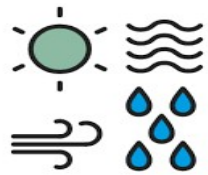


En Busca de la Reproducibilidad Perdida

TRABAJANDO CON ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Lo que ya sabemos...





Cada vez se le da más importancia a la influencia que los factores ambientales ejercen sobre la experimentación animal.



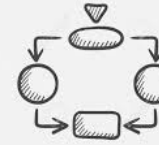
Las mejoras en las instalaciones y cuidado de los animales han disminuido la incidencia de enfermedades y han contribuido a mantener el bienestar animal.



Sin embargo, es aún un gran desafío para el investigador que trabaja con animales eliminar todas aquellas variables que afecten la reproducibilidad de sus resultados.

Datos
publicados

Base
del
sistem
a



Es un gran
desafío

CRISIS DE
REPRODUCIBILIDAD

Es la prueba
de que un
descubrimiento
o no es un
fraude.



Su falta es
causa de
ansiedad
e incluso
pánico.



Algunos Ejemplos...



► ***PloS one 2009 4(11): e7824.: “De 271 publicaciones:***

- ✓ el 59% describió el número y las características de los animales.
- ✓ el 30% de los estudios no incluyó información estadística.
- ✓ menos del 20% mencionaron haber hecho randomización o utilizado el doble ciego.”

► ***PLoS Biol 2010 8(6): e1000412: “En la última década se nota una falta de descripción clara en los protocolos y poca precisión en los resultados.”***

- ▶ ***Nature 2016; 533(7604): 452-454.*** “En una encuesta, **de 1576 investigadores:**
 - ▶ el 52% consideraron que existe una crisis de reproducibilidad y una creciente dificultad en reproducir resultados de otros centros.”
 - ▶ el 60% de los investigadores en biología y medicina reportaron no ser capaces de reproducir resultados de otros investigadores.”
 - ▶ “Los grandes desafíos que consideran están relacionados con los métodos estadísticos, el uso de doble ciego y la descripción detallada de los procedimientos con animales.”



Reemplazar Reducir Refinar



► ***Eur J Pharmacol 2015; 759: 19-29.*** “Más recientemente, el principio de la 3R ha sido reconocido como parte integral de la realización de biociencias de alta calidad y un medio para abordar los problemas de reproducibilidad deficiente y altas tasas de desgaste en el desarrollo de medicamentos.”

THE CRITIC

THE COMPLETE SERIES

IT STINKS!



Técnicas utilizadas



Animales/células



Modificaciones genéticas



Drogas/reactivos



Efectos
adversos/resultados
negativos

GENOTIPO

Efectos maternos

CONTROL ANIMAL

FENOTIPO

Ambiente

CONTROL AMBIENTAL

RESPUESTA ANIMAL

Protocolo experimental

ÉTICA

BIENESTAR

ESTADÍSTICA

RESULTADOS EXPERIMENTALES

FACTORES QUE PUEDEN INTERFERIR CON RESULTADOS



CONTROL AMBIENTAL

CONTROL ANIMAL



CLIMA

TEMPERATURA

HUMEDAD

CALIDAD DEL AIRE

RUIDOS

OLORES

LUCES

CAJA

CAMA

HABITACIÓN

FISICOQUÍMICOS

HABITAD

NUTRICIÓN

MICROORGANISMOS

HUMANOS

ESPECIE

CEPA

SEXO

EDAD

FISIOLOGÍA

STATUS MICROBIOLÓGICO

¡Todos esos factores?!!!

¿No estaremos exagerando??



***Veamos algunos
ejemplos***

FACTORES FÍSICOS

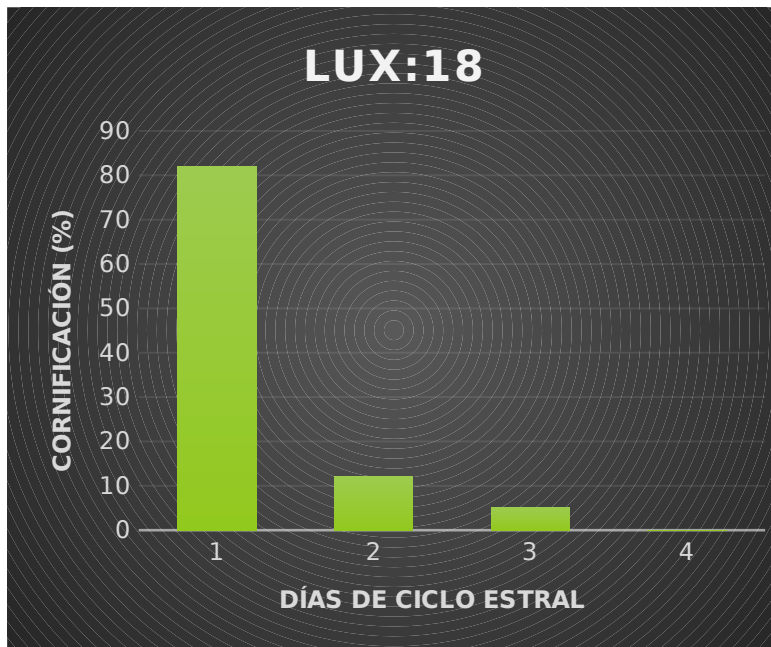
- ▶ Temperatura
- ▶ Humedad
- ▶ Iluminación
- ▶ Densidad
- ▶ Ruidos
- ▶ Personal
- ▶ Tipo de cama
- ▶ Frecuencia de cambios
- ▶ Enriquecimiento

EJEMPLO 1: Efecto de la temperatura ambiental y las condiciones de alojamiento de ratones en los valores de LD₅₀ para sulfato de efedrina administrado intraperitonealmente. (***Peterson and Harginge, 1967***).

TEMPERATURA (C°)	VALOR DE LD ₅₀ (mg/Kg)	
	Alojamiento a 10/jaula	Alojamiento individual
18	360	325
22	350	385
26	257	380
30	55	273
34	13,5	14

FACTORES FÍSICOS

- **EJEMPLO 2:** Influencia de la intensidad de luz en la duración del ciclo estral y cornificación en ratones LACA. **Clough and Donnelly (1984).**



- **EJEMPLO 3:** Variaciones en la presión sanguínea en ratas mantenidas en fines de semana vs días laborales. ***Laboratory Animals 41, 86-91 (2007).***

Actividad	Media del viernes	Media fin de semana	Media de la diferencia	<i>p</i>
FC (lat/min)	316	309	6,8	< 0,001
Ps (mmHg)	137,5	133,3	4,2	< 0,05
Pd (mmHg)	106,4	102,7	3,7	< 0,05

FACTORES QUÍMICOS



- ▶ Contaminación química del ambiente o del entorno como por ejemplo, la producción de NH_3 , los desinfectantes ambientales y los pesticidas.
- ▶ Composición del agua, cama y alimento.
- ▶ Utilización de agentes farmacológicos: anestésicos, analgésicos, antihelmínticos, antibióticos.

EJEMPLO 4: Tiempo de sueño y actividad de enzimas hepáticas microsomales en ratones machos NIH mantenidos tres días en **cama de madera dura (Hardwood) o madera blanda (Red Cedar)**. *Federation proceeding 35:1125-1132 (1976)*

CAMA	Tiempo de sueño (min.)
Madera dura	35,3 +/- 55,0
Madera blanda	16,0 +/- 3,1

CAMA	Hexobarbital oxidasa	Anilina hidroxilasa	Etilenmorfina N-demetilasa
Madera dura	0,46 +/- 0,01	0,35 +/- 0,06	3,8 +/- 0,6
Madera blanda	0,95 +/- 0,03	1,00 +/- 0,20	7,0 +/- 0,5

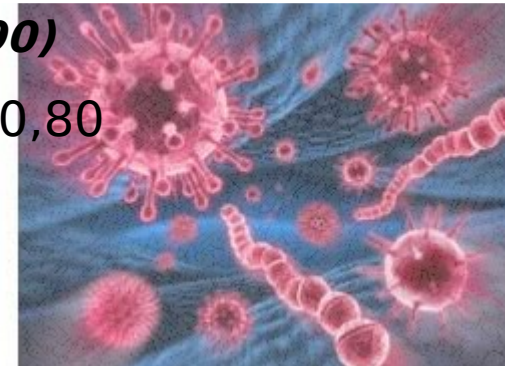
FACTORES MICROBIOLÓGICOS

- ▶ “Las condiciones microambientales pueden afectar directamente los procesos fisiológicos y el comportamiento pudiendo generar susceptibilidad a enfermedades.” **National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals: National Academies Press; 2010.**
- ▶ Principal fuente de contaminación: INSUMOS (viruta) y PERSONAL.
- ▶ Es importante contar con herramientas para evitar el ingreso de patógenos y BPL.

EJEMPLO 5 : Tamaño de la muestra en experimento de cambio de peso del riñón con un grupo control y un grupo tratado. **Gartner K, Laboratory Animals. 24,1-77 (1990)**

Por grupo, para detectar un 10% de cambio en la media con $\alpha=0,05$ y poder=0,80

FUENTE DE VARIACIÓN	CLASE	DESVIACIÓN ESTÁNDAR (s)	N REQUERIDO #
CALIDAD SANITARIA	SIN MICOPLASMA	18,6	42
	CON MICOPLASMA	43,3	200



FACTORES MICROBIOLÓGICOS

Interferencia de microorganismos específicos

► **Bordetella bronchiseptica, CARB**

- Se adhieren al epitelio respiratorio.
- No pueden utilizarse para estudios a nivel respiratorio.

► **Clostridium piliforme**

- + ESTRÉS Pérdidas repentinas en la ganancia de peso o subadultos.
] Pérdidas repentinas de animales recién destetados.

► **Helicobacter spp**

- ***H. bilis* y *H. hepaticus*** producen inflamación en hígado e intestino afectando la respuesta a drogas por vía oral.
- ***H. hepaticus*** se ha relacionado con carcinoma hepatocelular y de colon en ratones A/J.
- La respuesta inflamatoria al *Helicobacter* puede alterar la carcinogénesis mamaria en ratones.



► **Virus de la Hepatitis del Ratón (MHV)**

- Infecta los tejidos linfoides afectando el sistema inmune de manera crónica.
- Permite que otros agentes infecciosos se perpetúen agravando el cuadro.
- Altera función de enzimas hepáticas, reduce la capacidad de regeneración hepática, produce anemia, leucopenia y trombocitopenia.
- Disminuye la incidencia de diabetes en cepas susceptibles de producirla (NOD).

► **Virus Diminuto del Ratón (MPV)**

- Produce disminución de la función inmune.
- Presenta acción antitumoral por sus características oncotrópicas y oncolíticas.

► **Mycoplasma pulmonis**

- Al ser sistémico afecta a casi todos los estudios con animales, principalmente estudios del sistema respiratorio e inmune.
- Disminuye respuesta a la hipersensibilidad, afecta la función de células T y aumenta el número de linfocitos y neutrófilos circulantes.

► **Parvovirus de la Rata (RPV-Kilham rat)**

- Afecta el sistema inmune, reduciendo respuesta tumoral y aumentando la producción de citoquinas.
- Puede afectar estudios de desarrollo fetal e inducir a necrosis hepatocelular.

FACTORES FISIOLÓGICOS

- ▶ Características de especie, cepa, sexo, edad, etc.
- ▶ Ritmo circadiano.
- ▶ Sistema social: territorio, rango, gregarios vs solitarios.
- ▶ Estrés.

EJEMPLO 6: Are hormones a “female problem” for animal research?
Shansky, Science Vol. 364, Issue 6443, pp. 825-826 (2019)

- El uso de ratones machos desvía la investigación de drogas en mujeres.
- Actualmente 5 de cada 6 animales utilizados son machos.
- La evidencia científica concluye que las hormonas y el comportamiento en ratones machos puede ser menos estable que en hembras.
- Ambien: medicamento para dormir probado en ratones machos y en hombres. Determinó que en mujeres el efecto era alto debido a que su metabolismo era más lento, llevando a casos de sobredosificación y efectos adversos.



- Enzimas microsomales hepáticas son diferentes entre machos y hembras, tanto cualitativa como cuantitativamente.
- ▶ Desde 2016 se recomienda incluir ambos sexos es estudios preclínicos en neurociencias.
- ▶ Duración de la anestesia originada por el pentotal (en minutos) en tres cepas de ratones (**Lovell, 1986**).

Cepa	Macho	Hembra
Balb/c	107,2±0,06 (n=27)	74,1±0,07 (n=31)
CBA/Ca	154,9±0,05 (n=25)	128,8±0,07 (n=25)
C57BL/10ScSn	213,8±0,07 (n=24)	154,9±0,07 (n=23)



Otro factor fisiológico: la edad

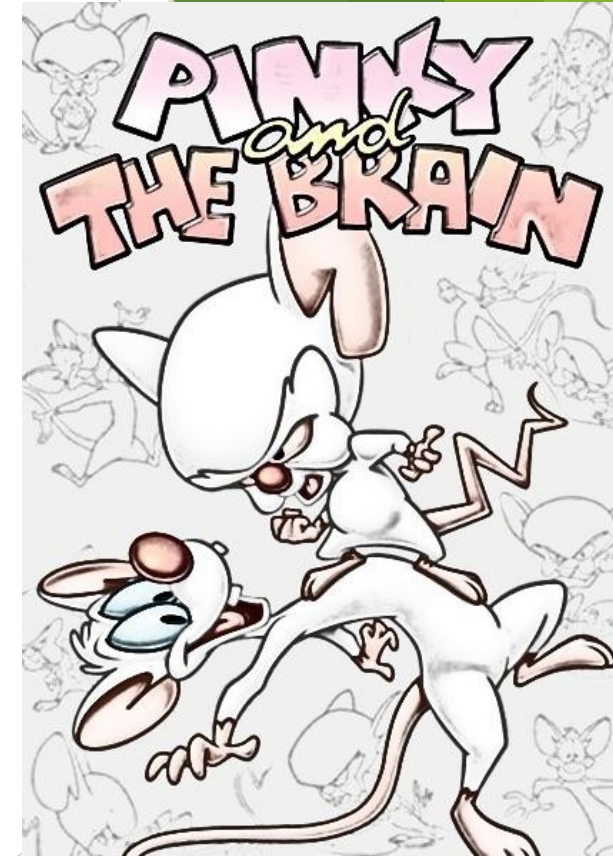
- ▶ **EJEMPLO 7:** Edad en ratones para estudios preclínicos en enfermedades hepáticas. ***Aging Cell, Aging and disease y Journal of Gerontology (2018).***

- Fase preclínica → Ratones jóvenes 8 semanas de vida.
- Fase clínica → Pacientes de edad avanzada.
- El envejecimiento causa cambios moleculares en el hígado que hacen menos efectivos los tratamientos.
- Animales y personas de edad avanzada presentan mayor resistencia vascular a nivel hepático.
- *Se recomienda trabajar con animales añosos.*



FACTORES FISIOLÓGICOS

- ▶ **EJEMPLO 8:** Efecto del rango o jerarquía social sobre parámetros fisiológicos en ratones machos.
- Variaciones estadísticamente significativas en las concentraciones de testosterona plasmática entre ratones macho dominantes y subordinados.
- Resultados similares colocando animales solos pero muy cercanos a sus vecinos machos.
- Al sacar el macho dominante de la jaula, el segundo macho dominante ocupa su lugar, convirtiéndose en el nuevo macho dominante y aumentando sus valores de testosterona plasmática.



Ritmo circadiano



- ▶ Actividad y temperatura corporal.
- ▶ Consumo de alimento y agua.
- ▶ Eosinófilos sanguíneos.
- ▶ Presión sanguínea diastólica y sistólica.
- ▶ Síntesis de proteínas hepáticas.
- ▶ Síntesis de DNA y actividad mitótica.
- ▶ Niveles séricos de cortisona.
- ▶ Niveles séricos de lípidos.
- ▶ Metabolismo hepático de fármacos.
- ▶ Tiempo de anestesia: pentobarbital, hexabarbital.
- ▶ Efectividad y toxicidad de fármacos.
- ▶ Susceptibilidad de la leucemia experimental a la quimioterapia.
- ▶ Susceptibilidad de las ratas a las erosiones gástricas.
- ▶ Susceptibilidad a la infección.

Principales procesos biológicos que muestran ritmo circadiano:

Ritmo circadiano

► EJEMPLO 9:

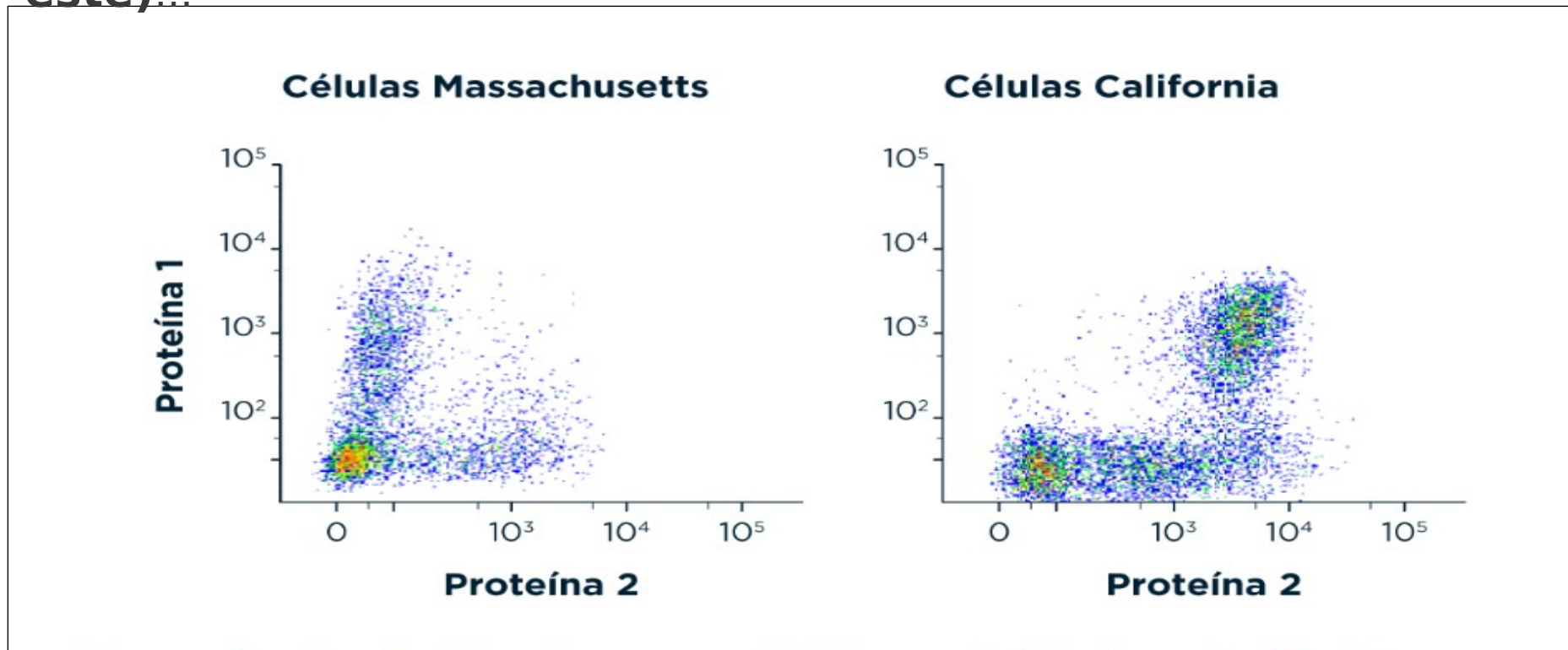
- La testosterona plasmática de los gerbillos sigue un patrón circadiano con concentraciones más elevadas al final del periodo de luz (***Illera et al., 1994***).
- El número de eosinófilos en el ratón y en el hámster es mayor durante las horas de luz (***Halberg et al., 1957***).
- La susceptibilidad a la inoculación IP de etanol en ratones sigue un ritmo de 24 horas (***Haus y Halberg, 1959***).



NI LAS CÉLULAS SE SALVAN....

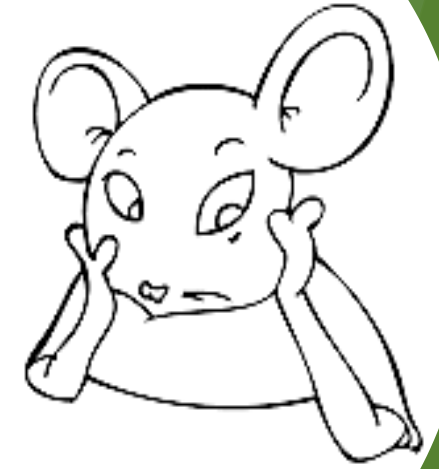
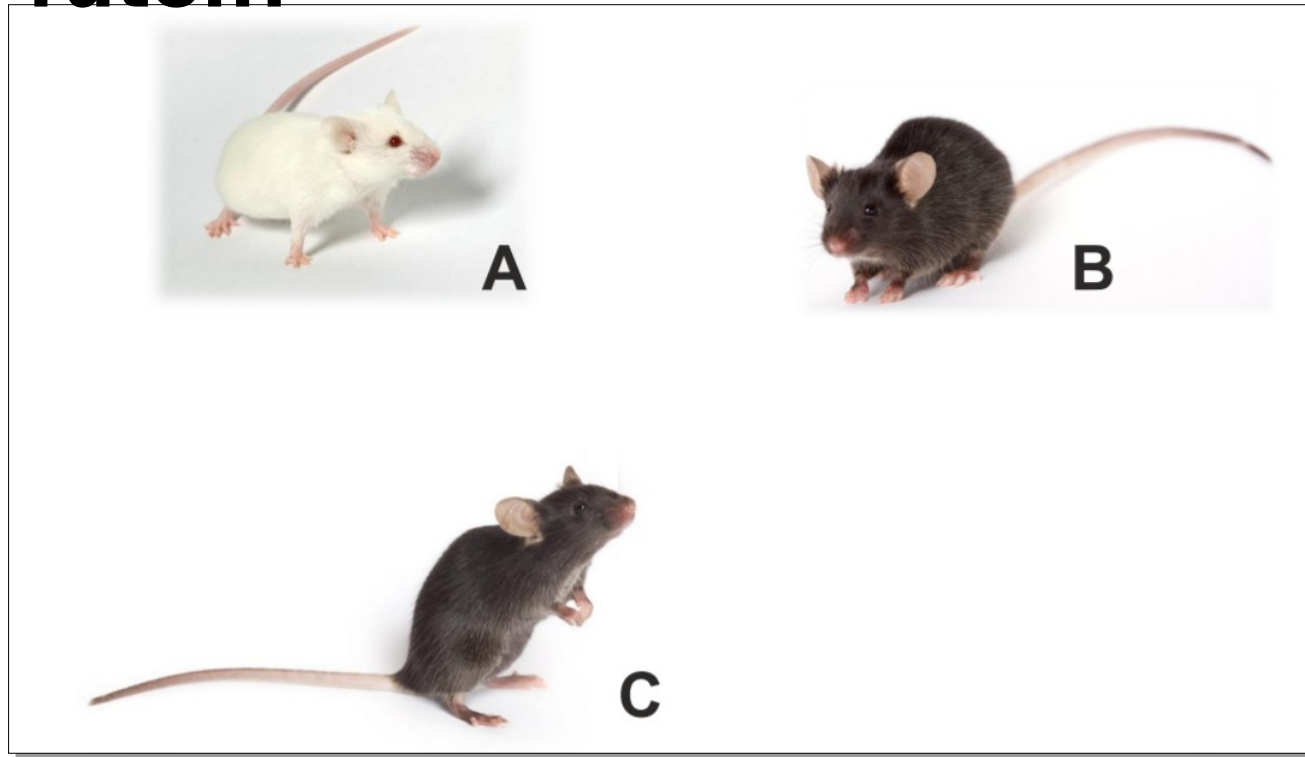


Año 2013, dos laboratorios de Estados Unidos, uno en California (costa oeste) y otro en Massachusetts (costa este)...



CEPAS Y BACKGROUND

¿Qué tan bien conoces a tu ratón?





A

B6(Cg)-*Tyr^{c-2J}*/J ([000058](#))

C57BL/6J ([000664](#))



B

- A & B differ by a single allele (*Tyr^{c-2J}*)

- B & C differ in multiple alleles

- Metabolism
- Neurobiology
- Immunology
- Vision & hearing
- Behavior

C57BL/6NJ ([005304](#))



C

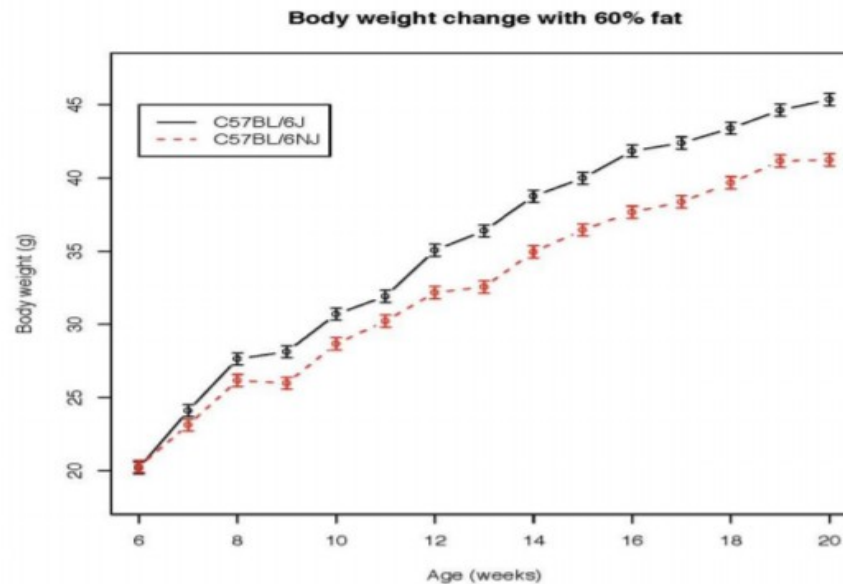


Metabolic Differences (DIO)

B6J gains more weight than B6NJ on high fat diet (HFD)

C57BL/6J ([000664](#)) vs C57BL/6NJ ([005304](#))

- Mice fed a 60 kcal% high fat diet



Nicholson, A et al. 2010. *Obesity* 18(10): 1902-1905. PMID: [20057372](#)



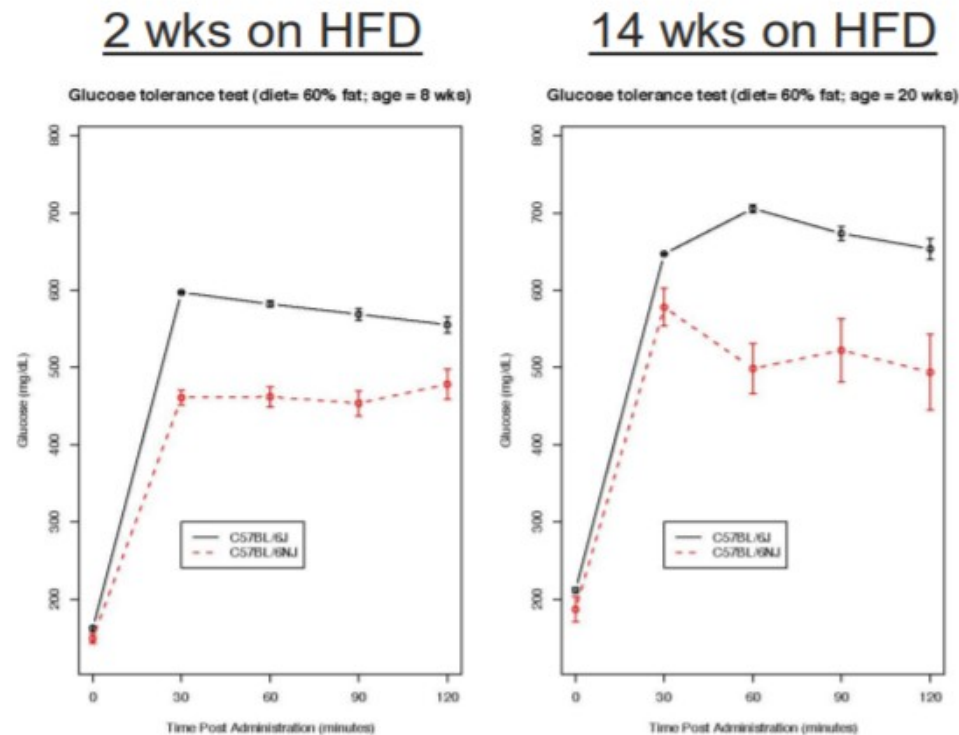
Metabolic Differences (DIO)

B6J more impaired than B6NJ on high fat diet (HFD)

C57BL/6J ([000664](#)) vs C57BL/6NJ ([005304](#))

Glucose Tolerance Test

- Measures ability of mice to clear glucose from blood
- Both B6J and B6NJ mice have severely impaired glucose tolerance

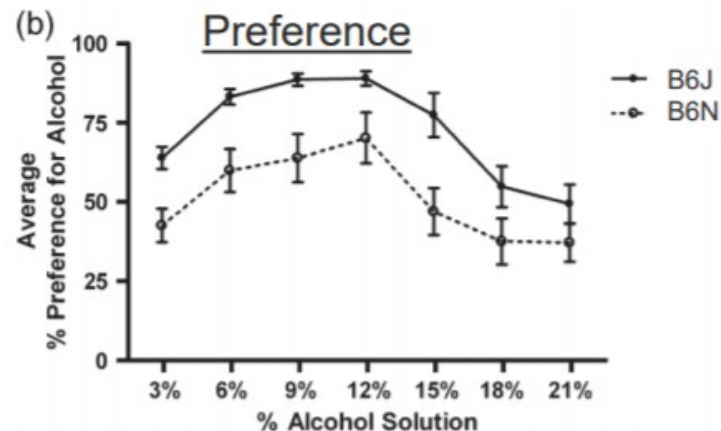
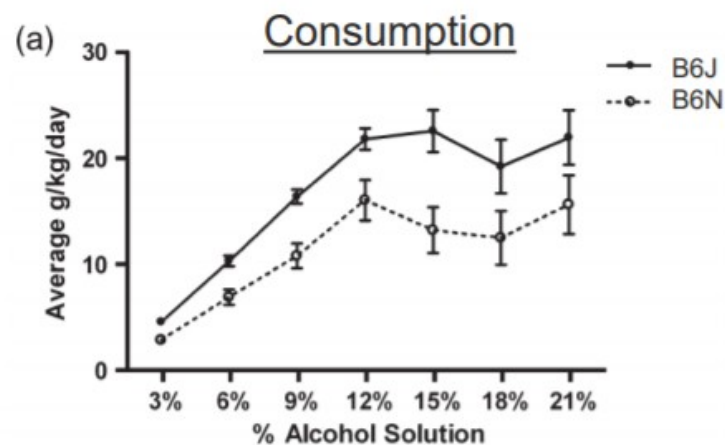


Nicholson, A et al. 2010. *Obesity* 18(10): 1902-1905. PMID: [20057372](#)



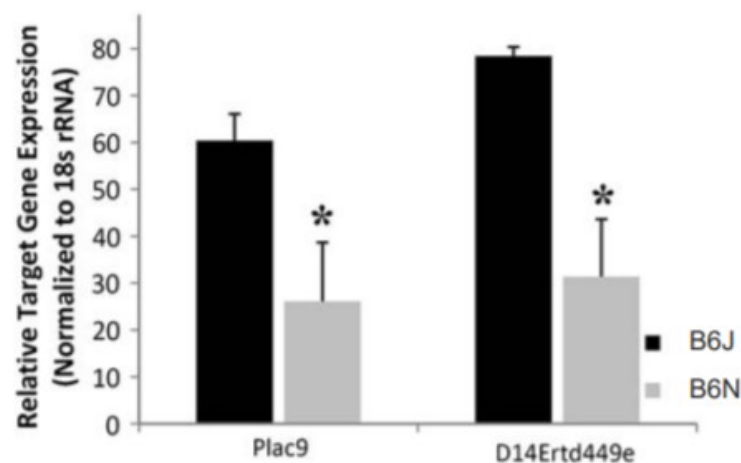
Neurological Differences

Behavior - B6J Prefers Alcohol More Than B6N



C57BL/6J (B6J) consumes more alcohol than C57BL/6N (B6N)

- Increased consumption
- Increased preference
- Notable differences in gene expression



Mulligan, MK et al. 2008. Genes, Brain, and Behavior. 7: 677-689. PMID: [18397380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18397380/)



GUÍAS ARRIVE

NC
3R^s

National Centre
for the Replacement
Refinement & Reduction
of Animals in Research

NC
3R^s

National Centre
for the Replacement
Refinement & Reduction
of Animals in Research

Traducción Española

The ARRIVE guidelines

Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments

Carol Kilkenny¹, William J Browne², Innes C Cuthill³, Michael Emerson⁴ and Douglas G Altman⁵

¹The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, London, UK, ²School of Veterinary Science, University of Bristol, Bristol, UK, ³School of Biological Sciences, University of Bristol, Bristol, UK, ⁴National Heart and Lung Institute, Imperial College London, UK, ⁵Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

Las directrices ARRIVE (Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments) se desarrollaron como parte de una iniciativa de NC3Rs para mejorar el diseño, análisis y publicación de investigación con animales – maximizando la información publicada y minimizando estudios innecesarios. Las directrices se publicaron en la revista *PLOS Biology* en Junio del 2010 y están actualmente respaldadas por revistas científicas, sociedades académicas y los principales organismos de financiación.

Las directrices pretenden:

- Mejorar la publicación de la investigación que utilice animales.
- Guiar a los autores sobre la información esencial que debería incluirse en un manuscrito, evitando ser demasiado preceptivas.
- Ser flexibles para permitir la inclusión de una amplia gama de áreas de investigación y protocolos experimentales.
- Promover la elaboración de manuscritos reproducibles, transparentes, precisos, completos, organizados de forma lógica y bien escritos.
- Mejorar la comunicación de los hallazgos de la investigación a una comunidad científica más amplia.

Las directrices NO pretenden:

- Promover uniformidad, limitar la creatividad, o fomentar que los autores elijan estrictamente todos los elementos de la lista. Es posible que algunos de los puntos no apliquen a todos los estudios, y que algunos ítems puedan presentarse como leyendas de tablas/figuras o diagramas de flujo (por ej., el número de animales tratados, evaluados y analizados).
- Ser una guía para el diseño y ejecución del estudio. Sin embargo, algunos elementos de la lista, como la distribución aleatoria, realización de experimentos en ciego y el uso de grupos de comparación, pueden ser útiles al planificar experimentos ya que su uso reducirá el riesgo de sesgo y aumentará la solidez de la investigación.

¿A quién van dirigidas las directrices?

- Autores principiantes y experimentados
- Editores de revistas
- Revisores especializados
- Organismos de financiación

¿A qué tipo de áreas de investigación se aplican las directrices?

- Las directrices serán más apropiadas para estudios comparativos, donde se comparen dos o más grupos de animales experimentales; a menudo uno o más de los grupos pueden considerarse como control. Se aplican también a estudios en los que se comparan diferentes dosis de drogas, o, por ejemplo, donde un solo animal se utiliza como su propio control (experimento intra-sujeto).
- La mayoría de las recomendaciones también se aplican a estudios que no incluyen un grupo control.
- Las directrices son adecuadas para cualquier área de investigación en biociencias donde se utilizan animales de laboratorio.

¿Cómo pueden utilizarse estas directrices?

Las directrices proporcionan una lista de verificación para quienes estén preparando o revisando un manuscrito para publicación.

Referencias

1. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG (2010) Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *PLoS Biol* 8(6): e1000412. doi:10.1371/journal.pbio.1000412
2. Schulz KF, Altman DG, Moher D, the CONSORT Group (2010) CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340:c332.

Financiación

Este proyecto fue financiado por el National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs).

Further Information

www.nc3rs.org.uk/ARRIVE
enquiries@nc3rs.org.uk
@NC3Rs

Agradecimientos

El NC3Rs reconoce con gratitud la experiencia y consejos que le han dado todos los colaboradores para el desarrollo de las directrices. Queríamos agradecer especialmente, la contribución del Grupo de Trabajo NC3Rs sobre Guías para la Presentación de Informes. También nos gustaría agradecer: becarios de NC3Rs, Medical Research Council, Biotechnology and Biological Science Research Council, Wellcome Trust, Parkinson's Disease Society, British Heart Foundation, becarios de estas Organizaciones, y miembros del comité de financiación que proveyeron comentarios sobre las directrices.

También quisieramos agradecer Dr Fabiola Puentes (Queen Mary University of London), Dr Paolo Meza (University of Sheffield), Dr Carolina Herrera (Imperial College London), Dr Joan Montaner (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona) y Dr Anna M. Planas (IBB-OSIO, IDIBAPS, Barcelona) por su ayuda con la traducción al Español.

GUÍAS ARRIVE



National Centre
for the Replacement
Refinement & Reduction
of Animals in Research

- ▶ Iniciativa de NC3Rs para mejorar el diseño, análisis y publicación de investigación con animales.
- ▶ Pretende maximizar la información publicada minimizando estudios innecesarios.
- ▶ Publicados en revista *PLOS Biology* (2010).
- ▶ Respaldadas por revistas científicas, sociedades académicas y los principales organismos de financiación.
- ▶ Nuestro formulario de CICUAL – FCM colabora en cumplir con estos puntos.

PRETENDE

- ▶ Mejorar la publicación de la investigación que utilice animales.
- ▶ Guiar a los autores sobre la información esencial que debería incluirse en un manuscrito.
- ▶ Promover la elaboración de manuscritos reproducibles, transparentes, precisos, completos, organizados de forma lógica y bien escritos.
- ▶ Mejorar la comunicación de los hallazgos de la investigación a una comunidad científica más amplia.

NO PRETENDE

- ▶ Promover uniformidad.
- ▶ Limitar la creatividad.
- ▶ Fomentar que los autores sigan estrictamente todos los elementos de la lista. Es posible que algunos de los puntos no apliquen a todos los estudios.
- ▶ Ser una guía para el diseño y ejecución del estudio.

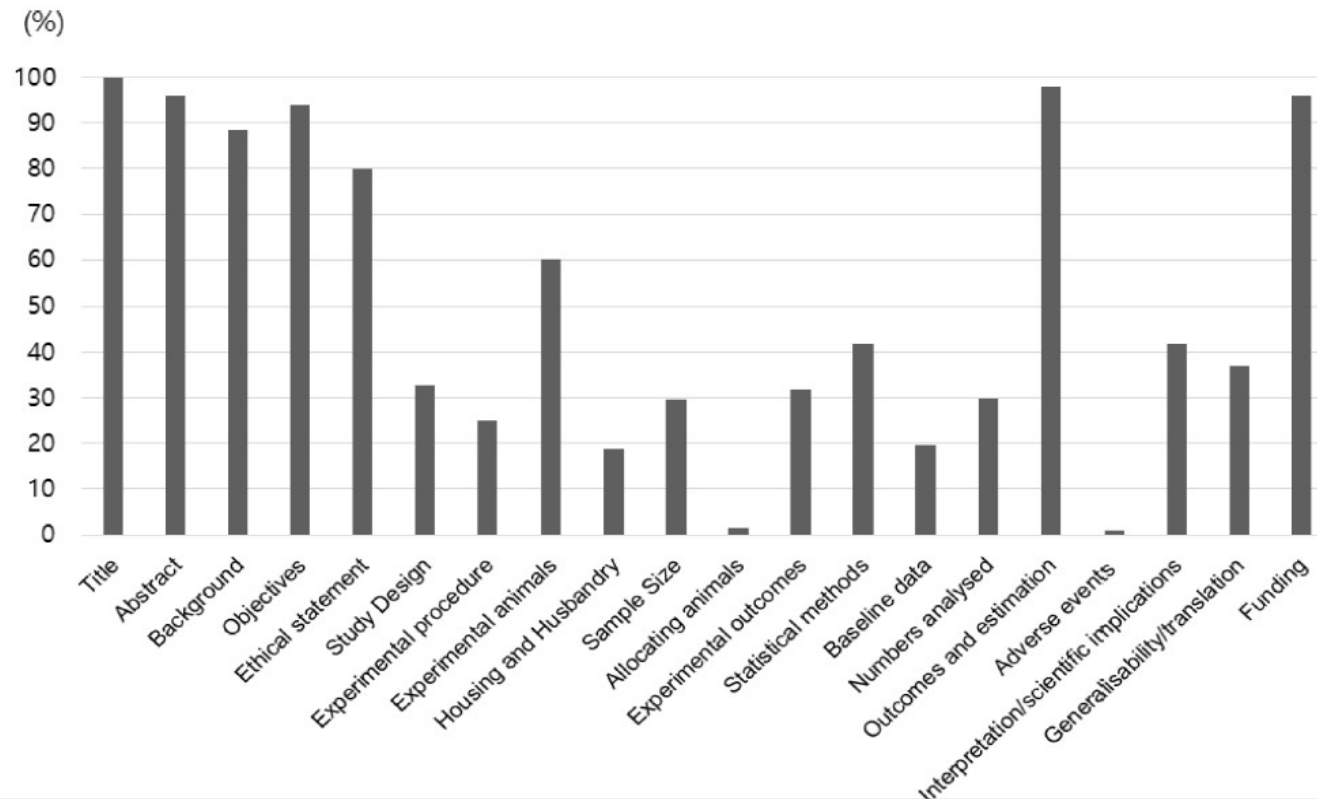
	ÍTEM	RECOMENDACIÓN
Título	1	Proporcionar una descripción tan exacta y concisa como sea posible sobre el contenido del artículo.
Resumen	2	Proporcionar un resumen preciso de los antecedentes, los objetivos de la investigación, incluyendo detalles de la especie y cepa de los animales utilizados, métodos relevantes, hallazgos principales y conclusiones del estudio.
INTRODUCCIÓN		
Antecedentes	3	a. Incluir suficientes antecedentes científicos (incluyendo las referencias pertinentes al trabajo anterior) a fin de comprender la motivación y el contexto para el estudio, y explicar las bases y el enfoque experimental. b. Explicar cómo y por qué la especie y el modelo animal utilizados permiten abordar los objetivos científicos y, cuando sea apropiado, la relevancia del estudio para la biología humana.
Objetivos	4	Describir claramente los objetivos primarios y secundarios del estudio, o las hipótesis específicas que se van a probar.
MÉTODOS		
Declaración Ética	5	Indicar la naturaleza de los permisos del comité ético, leyes o decretos pertinentes (por ejemplo <i>Animals [Scientific Procedures] Act 1986</i> [en el Reino Unido]) y las directrices nacionales o institucionales para el cuidado y uso de animales, bajo las que se realiza la investigación.
Diseño del estudio	6	Para cada experimento, dar breves detalles del diseño del estudio incluyendo: a. El número de grupos experimentales y control. b. Cualquier medida adoptada para minimizar los efectos de sesgo subjetivo al asignar los animales a los grupos de tratamiento (por ej., procedimiento aleatorio) y al evaluar los resultados (por ej., si se hace, describir quiénes eran ciegos y cuándo). c. La unidad experimental (por ej., un solo animal, grupos o jaulas de animales). Un diagrama cronológico o de flujo pueden ser útiles para ilustrar cómo se realizaron los diseños de estudio complejos.

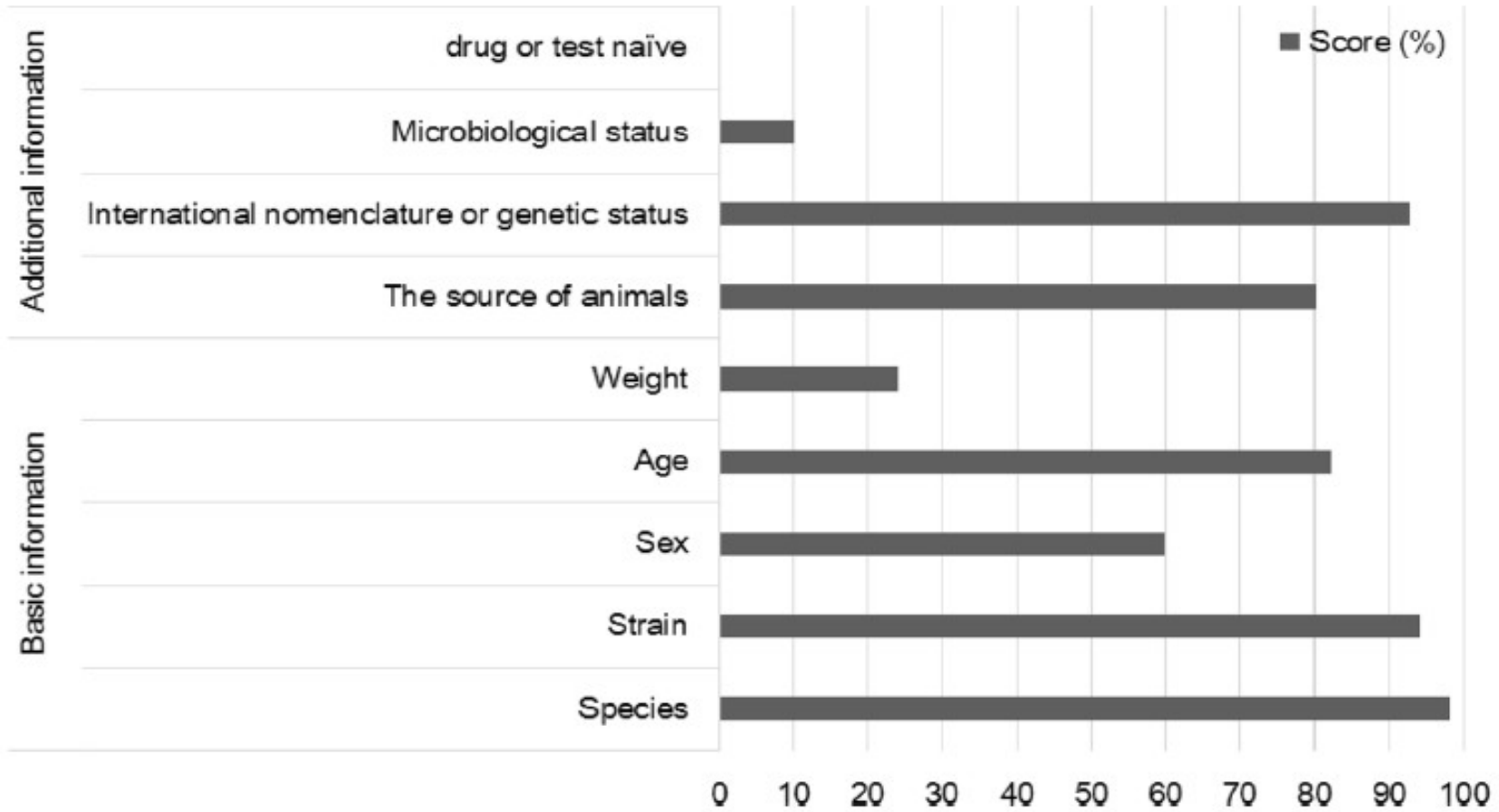
Procedimientos experimentales	7	Para cada experimento y cada grupo experimental, incluidos los controles, proporcionar detalles precisos de todos los procedimientos efectuados. Por ejemplo: a. Cómo (por ej., formulación y dosis del tratamiento, el sitio y la vía de administración, anestesia y analgesia utilizadas [incluyendo la monitorización], procedimiento quirúrgico, el método de eutanasia). Proporcionar detalles de cualquier equipo especializado utilizado, incluyendo proveedor(es). b. Cuándo (por ej., la hora del día). c. Dónde (por ej., jaula de alojamiento, laboratorio, prueba del laberinto acuático). d. Por qué (por ej., fundamentos para la elección del anestésico específico, la vía de administración, dosis del fármaco utilizado).
Animales de experimentación	8	a. Proporcionar detalles de los animales utilizados, incluyendo especie, cepa, sexo, etapa de desarrollo (por ej., edad media o mediana de edad y rango) y peso (por ej., media o mediana más rango de peso). b. Proporcionar otra información pertinente, como la procedencia de los animales, nomenclatura internacional de la cepa, modificación genética (por ej., animal deficiente o transgénico), genotipo, estado de salud/inmune, si los animales han sido incluidos en estudios o recibido tratamientos anteriormente, procedimientos previos, etc.

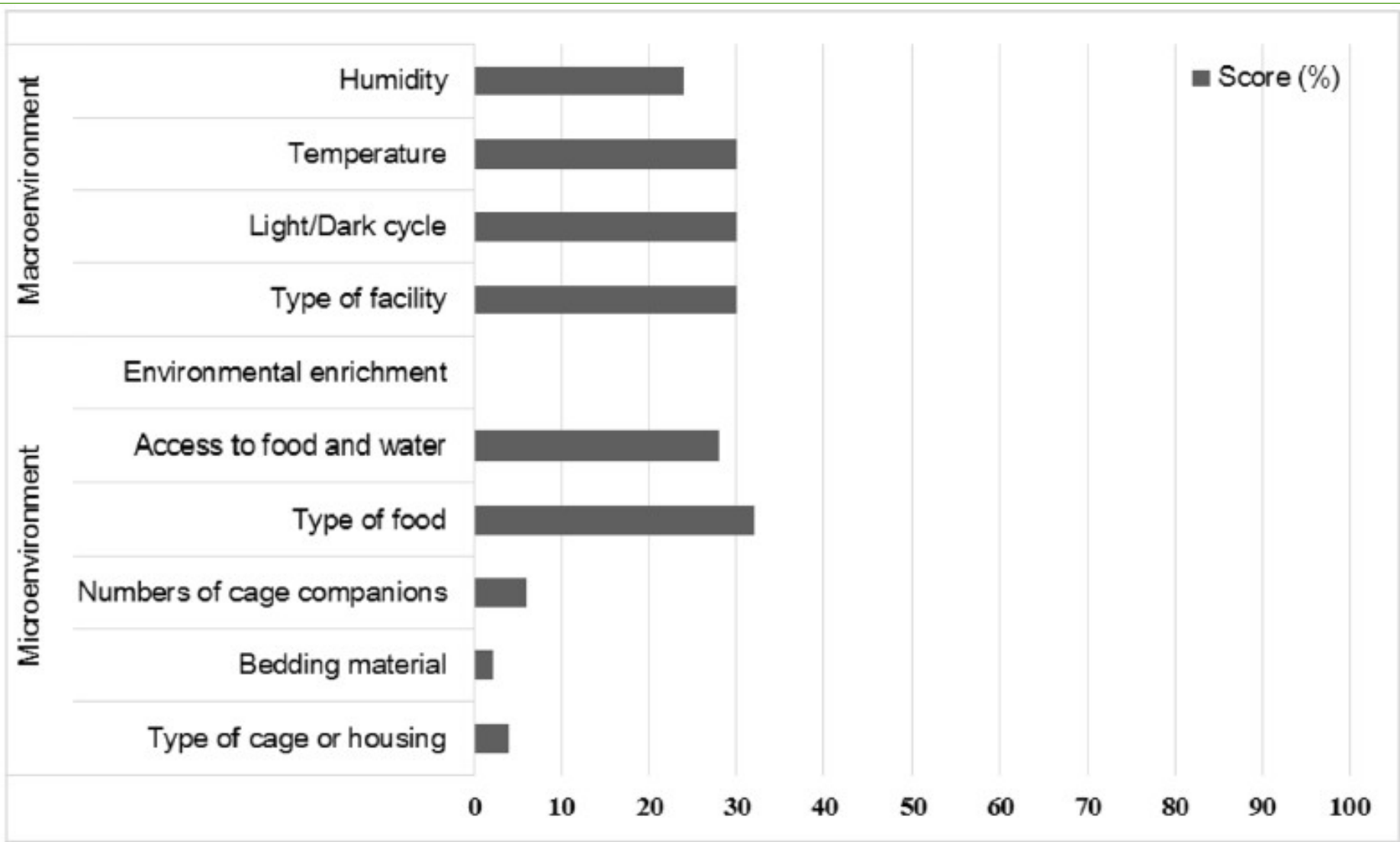
Alojamiento y manejo de los Animales	9	Proporcionar datos sobre: a. Alojamiento (tipo de instalación por ej., libre de patógenos específicos [LPE], tipo de jaula o habitáculo, material del lecho, número de animales por jaula, forma y material del tanque, etc. para peces). b. Condiciones de cría (por ej., programa de reproducción, ciclo de luz/oscuridad, temperatura, calidad de agua, etc. para peces, el tipo de alimentación, el acceso a los alimentos y al agua, enriquecimiento ambiental). c. Evaluaciones e intervenciones relacionadas con el bienestar que se llevaron a cabo antes, durante o después del experimento
Tamaño de la muestra	10	a. Especificar el número total de animales utilizados en cada experimento, y el número de animales en cada grupo experimental. b. Explicar cómo se determinó el número de animales. Proporcionar detalles del cálculo del tamaño muestral utilizado. c. Indicar el número de repeticiones independientes de cada experimento, si es pertinente.
Asignación de animales a grupos experimentales	11	a. Proporcionar detalles completos de la forma en que los animales fueron asignados a grupos experimentales, incluyendo distribución aleatoria o asignación específica, si así se hizo. b. Describir el orden en el que los animales en los diferentes grupos experimentales fueron tratados y evaluados.
Resultados experimentales	12	Definir claramente los resultados primarios y secundarios evaluados (por ej., muerte celular, marcadores moleculares, cambios de comportamiento).
Métodos estadísticos	13	a. Proporcionar detalles sobre los métodos estadísticos utilizados para cada análisis. b. Especificar la unidad de análisis para cada grupo de datos (por ej., un solo animal, grupo de animales, neurona individual). c. Describir los métodos utilizados para evaluar si los datos corroboran las suposiciones del método estadístico.

RESULTADOS		
Datos basales	14	Para cada grupo experimental, indicar las características relevantes y estado de salud de los animales (por ej., peso, estado microbiológico, si los animales han sido incluidos en estudios o recibido drogas anteriormente) antes de iniciar el tratamiento o prueba. (Esta información puede ser a menudo tabulada).
Cantidades analizadas	15	a. Indicar el número de animales en cada grupo incluido en cada análisis. Presentar números absolutos (por ej., 10/20, no 50 %²). b. Si alguno de los animales o datos no fueron incluidos en el análisis, explicar por qué.
Resultados y Estimación	16	Indicar los resultados de cada análisis llevado a cabo, con una medida de precisión (por ej., error estándar o intervalo de confianza).
Eventos adversos	17	a. Dar detalles de todos los eventos adversos importantes en cada grupo experimental. b. Describir las modificaciones a los protocolos experimentales realizadas para reducir los eventos adversos.
DISCUSIÓN		
Interpretación /implicaciones científicas	18	a. Interpretar los resultados, teniendo en cuenta los objetivos y las hipótesis del estudio, la teoría actual y otros estudios pertinentes en la literatura. b. Comentar las limitaciones del estudio incluyendo cualquier fuente potencial de sesgo, cualquier limitación del modelo animal y la imprecisión asociada con los resultados². c. Describir cualquier implicación de los métodos experimentales o hallazgos para el reemplazo, refinamiento o reducción (las 3 R) del uso de los animales en investigación.
Capacidad de generalización/aplicabilidad	19	Comentar si, y de qué forma, los hallazgos de este estudio son aplicables a otras especies o sistemas, incluyendo cualquier relevancia para la biología humana.
Financiación	20	Listar todas las fuentes de financiación (incluyendo el número del proyecto) y el papel de la fuente(s) de financiación en el estudio.

- **Research Institute of Veterinary Science of Korea:** evaluaron la calidad de 50 trabajos según normas ARRIVE entre 2013 y 2016 y publicadas en revistas de alto impacto en inglés (***Laboratory Animal Research, 2018***).
- El porcentaje fue del 39,5% de conformidad







Writing an animal research paper?

Roadtest the 2019 ARRIVE guidelines and:

- Improve the quality of your manuscript
- Support the final development of the guidelines
- Receive a £50/\$60 Amazon voucher as a thank you

#ARRIVE2019



<https://www.nc3rs.org.uk/>

Road testing ARRIVE 2019

We are recruiting volunteers to road test the [guidelines](#) and the accompanying [E&E document](#). If you are interested in taking part please contact nathalie.perciedusert@nc3rs.org.uk.

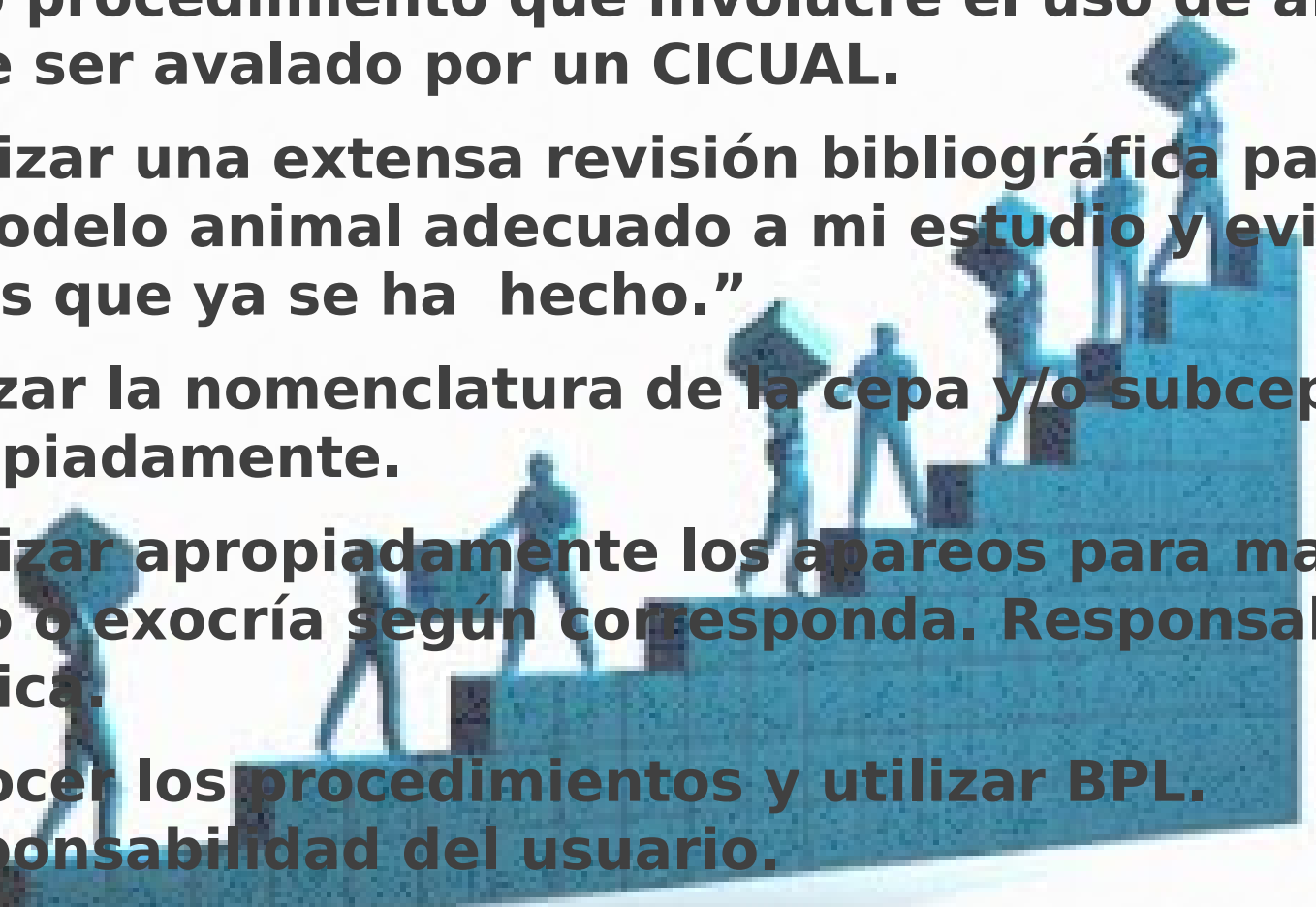
Why participate: Input into the final development of the guidelines and improve the quality of your manuscript. You will also receive a £50 / US\$60 Amazon voucher to thank you for your time.

Eligibility: You must be in the process of writing a paper for publication containing primary *in vivo* research.

What you will need to do: Use the ARRIVE guidelines 2019 and E&E while preparing your manuscript, and complete an ARRIVE checklist. Our reviewers will check the reporting of ARRIVE items in your paper, and we will follow up to help you identify where reporting in your paper can be improved.

The timeframe: You will need to send us your draft manuscript and completed ARRIVE checklist before the end of October. Telephone interviews will take place in October-November.

Lo que podemos hacer...

- 
- ▶ **Todo procedimiento que involucre el uso de animales debe ser avalado por un CICUAL.**
 - ▶ **Realizar una extensa revisión bibliográfica para definir el modelo animal adecuado a mi estudio y evitar “hacer cosas que ya se ha hecho.”**
 - ▶ **Utilizar la nomenclatura de la cepa y/o subcepa apropiadamente.**
 - ▶ **Realizar apropiadamente los apareos para mantener la endo o exocría según corresponda. Responsabilidad técnica.**
 - ▶ **Conocer los procedimientos y utilizar BPL. Responsabilidad del usuario.**
 - ▶ **Tomar las medidas adecuadas para asegurar la calidad sanitaria de los animales. Responsabilidad**

Gracias por su atención!!

